March 1987
(edited March 1989)

Diclofop-methyl

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for diclofop-methyl in drinking water is 0.009 mg/L (9 µg/L).

Identity, Use and Sources in the Environment

Diclofop-methyl is a chlorophenoxy derivative used in large quantities (over 1 million kilograms in Canada in 1986) for the control of annual grasses in grain and vegetable crops.[1]

Diclofop-methyl is relatively soluble in water (50 mg/L at 22°C) and common organic solvents. It has a very low vapour pressure of 3.4×10^{-8} kPa at 20°C. It is stable at normal pH but is hydrolysed at strong acid or alkaline pH.[2]

The U.S. Environmental Protection Agency does not consider diclofop-methyl to be a groundwater contaminant; it was therefore not included in the U.S. EPA survey on potential groundwater contaminants.[3] Diclofop-methyl ranked very low with respect to potential for groundwater contamination in a similar Agriculture Canada survey.[4]

Exposure

Diclofop-methyl was not detected in 78 municipal drinking water supplies in Manitoba and Alberta.[5] It was detected in 1% of private farm wells in southern Ontario.[6] It has occasionally been detected in surface waters, with a maximum concentration of 4 µg/L recorded in the LaSalle River, Manitoba.[5]

Based on Canadian residue limits for diclofop-methyl[7] and on Canadian consumption patterns,[8] the theoretical maximum dietary exposure to diclofop-methyl for an adult Canadian would be 0.0455 mg/d, or 0.00065 mg/kg bw per day. This intake is greater than actual intake, as it assumes that every crop for which diclofop-methyl is registered is treated, and that residues are present in all crops at the maximum residue level of 0.1 µg/g. No actual residue levels in foods are available, as diclofop-methyl was not included in total diet residue surveys in either Canada or the United States.

Analytical Methods and Treatment Technology

Diclofop-methyl is analysed by gas chromatography followed by electron capture detection; the detection limit is about 0.1 µg/L,[9] and the quantitation limit can therefore be expected to be about 0.5 µg/L.

No information has been found on the effectiveness of current treatment technologies in removing diclofop-methyl from drinking water.

Health Effects

Diclofop-methyl is fairly readily absorbed through the gastrointestinal tract. In rats, 59% of a single oral dose (dose unknown) was excreted after 24 hours. After seven days, 90% was excreted — 70% in faeces and 20% in urine. In the faeces, 20% of the radioactivity from three repeated oral daily doses was excreted as unchanged parent compound.[10] The compound is metabolized to one minor and two major metabolites,[10] with elimination of hydroxylated metabolites as conjugated compounds.[2]

The acute toxicity of diclofop-methyl is relatively low.[2] Its principal toxic action is on the liver. A no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of 8 µg/g in the diet or 0.2 mg/kg bw per day was established in a 15-month study on dogs, with increased liver weights, increased enzyme levels and centrilobular fatty deposits noted at higher doses (0.63 and 2 mg/kg bw per day).[10,11] In a two-year study in rats in which the compound was administered at doses of 0, 2, 6.3 or 20 µg/g in the diet (about 0. 0.1, 0.3, and 1 mg/kg bw per day), some liver enzyme changes (elevations in serum glutamic acid phosphatase and alkaline phosphatase) were noted at 20 µg/g food (equivalent to 1 mg/kg bw per day). Elevation in relative and absolute weights of the ovaries was noted at 2 or 6.3 µg/g food (about 0.1 and 0.3 mg/kg bw per day, respectively).[10] In a two-year mouse feeding/oncogenicity study in which diclofop-methyl was administered at doses of 0, 2, 6.3 or 20 µg/g in the diet (about 0, 0.1, 0.3 or 1 mg/kg bw per day), a NOAEL of 2 µg/g in the diet or approximately

0.1 mg/kg bw per day was established for systemic effects, primarily elevated liver enzyme levels (serum glutamic acid phosphatase and alkaline phosphatase) and liver pathology.[10]

There was no evidence of tumorigenicity in the two-year rat study.[10] In the two-year mouse study, a statistically significant increase in hepatocellular benign tumours was noted in male mice, along with some malignant tumours at the highest dose — 20 µg/g in the diet or approximately 1 mg/kg bw per day.[10,11] These were considered to be in the category of limited evidence for tumorigenicity;[10] no metastases were observed, and tumours were in one sex of a species noted for production of hepatocellular tumours of this type in control as well as experimental animals.

Diclofop-methyl was non-genotoxic in a battery of short-term tests, including Ames mutagenicity tests, an *in vivo* micronucleus test in bone marrow cells of mice orally dosed at 0, 10, 32 or 100 mg/kg bw per day, a gene conversion study in yeast, a dominant lethal test in mice at doses of 0, 10, 32 or 100 mg/kg bw per day and an unscheduled DNA synthesis study in rat hepatocytes *in vitro*.[10,11]

Diclofop-methyl had no effect on reproduction at any dose up to 5 mg/kg bw per day in a three-generation rat reproduction study. The NOAEL for systemic maternal toxicity (liver weight increases and abnormal pathology) was 30 µg/g in the diet, or 1.5 mg/kg bw per day.[10] No teratological effects were noted in studies on rats and rabbits at doses up to 100 µg/g in the diet, or 5 mg/kg bw per day in the rat and 3 mg/kg bw per day in the rabbit.[3,10] However, in the rat study, there were indications of embryotoxicity at all dose levels, including the lowest dose of 10 µg/g in the diet or 0.5 mg/kg bw per day.[10]

Rationale

Based on evaluations by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare,[11] an acceptable daily intake (ADI) for diclofop-methyl is derived as follows:

$$\text{ADI} = \frac{0.1 \text{ mg/kg bw per day}}{100} = 0.001 \text{ mg/kg bw per day}$$

where:

- 0.1 mg/kg bw per day is the NOAEL for liver enlargement and liver enzyme changes in two-year feeding studies on rats and mice[10,11]
- 100 is the uncertainty factor assigned by the Food Directorate of the Department of National Health and Welfare (×10 for interspecific variability; ×10 for intraspecific variability).

The maximum acceptable concentration (MAC) for diclofop-methyl in drinking water is derived from the ADI as follows:

$$\text{MAC} = \frac{0.001 \text{ mg/kg bw per day} \times 70 \text{ kg} \times 0.20}{1.5 \text{ L/d}} = 0.009 \text{ mg/L}$$

where:

- 0.001 mg/kg bw per day is the ADI, as derived above
- 70 kg is the average body weight of an adult
- 0.20 is the proportion of daily intake of diclofop-methyl allocated to drinking water (the theoretical maximum food intake is 65% of the ADI)
- 1.5 L/d is the average daily consumption of drinking water for an adult.

References

1. Environment Canada/Agriculture Canada. Pesticide Registrant Survey, 1987 report. Commercial Chemicals Branch, Conservation and Protection, Environment Canada, Ottawa (1987).

2. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. Nottingham (1983).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 988 (1985).

4. Agriculture Canada. Pesticide priority scheme for water monitoring program. Unpublished report, Pesticides Directorate, Agriculture Canada (1986).

5. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Unpublished report prepared for the Environmental Health Directorate, Department of National Health and Welfare, January (1988).

6. Frank, R., Clegg, S., Ripley, B. and Braun, H. Investigations of pesticide contamination in rural wells, 1979–84, Ontario, Canada. Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 19 (1987).

7. Department of National Health and Welfare. National pesticide residue limits in foods. Chemical Evaluation Division, Food Directorate, Ottawa (1986).

8. Department of National Health and Welfare. Food consumption patterns report. Nutrition Canada, Bureau of Nutritional Sciences (1977).

9. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide tolerances for diclofop-methyl. Fed. Regist., 51(102): 1975 (1986).

10. Department of National Health and Welfare. Unpublished studies; summary of evaluations by the Food Directorate (1988).

11. Department of National Health and Welfare. Memorandum from D. Clegg, Food Directorate, to P. Toft, Environmental Health Directorate, August 6 (1986).

Mars 1987
(révisé en mars 1989)

Le diclofop-méthyl

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de diclofop-méthyl dans l'eau potable est de 0,009 mg/L (9 µg/L).

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le diclofop-méthyl appartient à la famille des dérivés aryloxy-propioniques et est utilisé en grande quantité (plus de un million de kilogrammes en 1986) pour lutter contre les graminées annuelles dans les cultures céréalières et légumières.[1]

Le diclofop-méthyl est relativement soluble dans l'eau (50 mg/L à 22°C) et dans les solvants organiques usuels. Il a une très faible pression de vapeur de $3,4 \times 10^{-8}$ kPa à 20°C. Stable à un pH normal, il s'hydrolyse toutefois dans les milieux fortement acides ou alcalins.[2]

Le diclofop-méthyl n'est pas considéré comme un agent de contamination des eaux souterraines par l'Environmental Protection Agency des États-Unis et n'a donc pas été inclu dans son enquête sur les contaminants possibles de ces eaux.[3] Il est également classé par le ministère de l'Agriculture du Canada parmi les agents qui contaminent peu les eaux souterraines.[4]

Exposition

Le diclofop-méthyl n'a pas été décelé dans des échantillons d'eau potable prélevés dans 78 réseaux publics de distribution au Manitoba et en Alberta.[5] Il a été décelé dans 1 pour cent des puits agricoles privés du sud de l'Ontario,[6] et, à l'occasion, on en a trouvé dans des eaux superficielles, la concentration maximale de 4 µg/L ayant été trouvée dans l'eau de la rivière LaSalle, au Manitoba.[5]

Calculé à partir des concentrations limites de résidus de diclofop-méthyl[7] tolérées au Canada et des schèmes de consommation canadiens,[8] l'apport maximal de diclofop-méthyl ingéré par un Canadien adulte par son régime alimentaire serait, en théorie, de 0,0455 mg/jour ou 0,00065 mg/kg p.c. par jour. Cet apport est supérieur à la dose réelle, car il est fondé sur l'hypothèse que chaque culture, pour laquelle l'emploi du diclofop-méthyl est autorisé, est traitée et qu'elle renferme la teneur maximale en résidus de 0,1 µg/g. On ne dispose d'aucune donnée sur la concentration réelle des résidus dans les aliments, car le diclofop-méthyl n'a pas été inclu dans les enquêtes sur la teneur en résidus dans l'ensemble des aliments ni au Canada ni aux États-Unis.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Le dosage du diclofop-méthyl est effectué par chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à capture d'électrons; la limite de détection étant d'environ 0,1 µg/L,[9] la limite de dosage quantitatif pourrait donc atteindre environ 0,5 µg/L.

On n'a trouvé aucune information sur l'efficacité des techniques actuelles d'extraction du diclofop-méthyl de l'eau potable.

Effets sur la santé

Le diclofop-méthyl est assez facilement absorbé par le tube digestif. Chez le rat, 59 pour cent d'une dose orale unique (de valeur inconnue) a été excrétée après 24 heures. Après sept jours, 90 pour cent était excrétée, 70 pour cent dans les fèces et 20 pour cent dans les urines. Dans les fèces, 20 pour cent de la substance radioactive provenant de trois doses répétées administrées par voie orale, était excrétée sous la forme intacte du composé mère.[10] Le composé est métabolisé en un métabolite mineur et en deux métabolites majeurs,[10] avec élimination de métabolites hydroxylés comme composés conjugués.[2]

La toxicité aiguë du diclofop-méthyl est relativement faible.[2] Il exerce sa principale action toxique sur le foie. Une dose sans effet nocif observé (DSENO) de 8 µg/g dans les aliments ou de 0,2 mg/kg p.c. a été établie à partir d'une étude étalée sur 15 mois chez le chien où l'on a observé une augmentation des poids du foie, des taux d'enzymes et la formation de dépôts graisseux centrolobulaires aux plus fortes doses (0,63 et 2 mg/kg p.c. par jour).[10,11] Dans une étude répartie

sur eux ans, où des rats ont reçu le composé par leurs aliments à raison de 0, 2, 6,3 ou 20 µg/g (environ 0, 0,1, 0,3 et 1 mg/kg p.c. par jour), on a noté certaines modifications d'enzymes hépatiques (élévation des taux de phosphatase acide glutamique et de phosphatase alcaline dans le sérum) à la dose de 20 µg/g d'aliments (soit 1 mg/kg p.c. par jour). On a constaté une élévation des poids relatifs et absolus des ovaires aux doses de 2 ou de 6,3 µg/g (environ 0,1 et 0,3 mg/kg p.c. par jour, respectivement).[10] Après une étude de deux ans menée en vue de déterminer les effets oncogènes d'une alimentation renfermant du diclofop-méthyl à raison de 0, 2, 6,3 ou 20 µg/g (environ 0, 0,1, 0,3 ou 1 mg/kg p.c. par jour), on a établi la DSENO à 2 µg/g dans le régime alimentaire, soit environ 0,1 mg/kg p.c. par jour, pour les effets généraux, principalement l'augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques et la pathologie du foie (phosphatase acide glutamique et phosphatase alcaline).[10]

L'étude de deux ans chez le rat n'a mis en évidence aucun pouvoir oncogène.[10] Dans l'étude de deux ans chez la souris, une augmentation statistiquement significative des tumeurs bénignes hépatocellulaires a été constatée chez la souris mâle, ainsi que certaines tumeurs malignes à la plus forte dose de 20 µg/g dans les aliments, ou environ 1 mg/kg p.c. par jour.[10,11] Ces résultats sont considérés comme des preuves limitées du pouvoir oncogène;[10] aucune métastase n'a été observée, et des tumeurs ont été relevées chez un sexe d'une espèce, sous forme de tumeurs hépatocellulaires de ce type chez des témoins aussi bien que chez des animaux de laboratoire.

Le diclofop-méthyl n'a montré aucun effet génotoxique dans une batterie d'essais de courte durée, dont les tests de mutagénicité d'Ames, un test du micronoyau *in vivo* de cellules médullaires chez des souris ayant reçu par voie orale des doses de 0, 10, 32 ou 100 mg/kg p.c. par jour, une étude de conversion génétique dans la levure, une épreuve de mortalité dominante chez la souris aux doses de 0, 10, 32 ou 100 mg/kg p.c. par jour et une étude *in vitro* sur la synthèse non programmée de l'ADN chez des hépatocytes de rats.[10,11]

Dans une étude sur la reproduction de trois générations de rats, le diclofop-méthyl n'a eu aucun effet jusqu'à la dose de 5 mg/kg p.c. La DSENO pour la toxicité maternelle générale (augmentation du poids et pathologie anormale du foie) a été de 30 µg/g dans le régime alimentaire, ou 1,5 mg/kg p.c.[10] Aucun effet tératologique n'a été noté au cours des études réalisées chez le rat et le lapin, à raison de doses pouvant atteindre 100 µg/g ou 5 mg/kg p.c. par jour chez le rat et de 3 mg/kg p.c. par jour chez le lapin administrées dans leurs aliments.[3,10] Toutefois, dans l'étude chez le rat, on n'a observé aucun signe d'embryotoxicité à toutes les doses, y compris à la plus faible dose de 10 µg/g dans le régime alimentaire, équivalant à 0,5 mg/kg p.c.[10]

Justification

À partir d'évaluations par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social,[11] l'apport quotidien acceptable (AQA) de diclofop-méthyl a été calculé comme suit :

$$\text{AQA} = \frac{0{,}1 \text{ mg/kg p.c. par jour}}{100} = 0{,}001 \text{ mg/kg p.c. par jour}$$

où :

- 0,1 mg/kg p.c. par jour est la dose sans effet nocif observé fixée à partir de l'hypertrophie du foie et des modifications d'enzymes hépatiques dans des études d'une durée de deux ans portant sur l'alimentation de rats et de souris[10,11]
- 100 est le facteur d'incertitude appliqué par la Direction des aliments du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social (multiplié par 10 pour la variabilité interspécifique, multiplié par 10 pour la variabilité intraspécifique).

La concentration maximale acceptable (CMA) de diclofop-méthyl dans l'eau potable a été calculée à partir de l'AQA comme suit :

$$\text{CMA} = \frac{0{,}001 \text{ mg/kg p.c. par jour} \times 70 \text{ kg} \times 0{,}20}{1{,}5 \text{ L/jour}} = 0{,}009 \text{ mg/L}$$

où :

- 0,001 mg/kg p.c. par jour est l'AQA, tel que calculé ci-dessus
- 70 kg est le poids corporel moyen d'un adulte
- 0,20 est la proportion de l'apport quotidien (AQA) de diclofop-méthyl attribuée à l'eau potable (l'apport maximal d'aliments est, en théorie, 65 pour cent de l'AQA)
- 1,5 L/jour est la consommation quotidienne moyenne d'eau potable d'un adulte.

Références bibliographiques

1. Environnement Canada/Agriculture Canada. Sondage auprès des fabricants de pesticides enregistrés, rapport de 1987. Direction des produits chimiques commerciaux, Conservation et Protection, Environnement Canada, Ottawa (1987).

2. The Royal Society of Chemistry. The agrochemicals handbook. Nottingham (1983).

3. U.S. Environmental Protection Agency. EPA draft final list of recommendations for chemicals in the National Survey for Pesticides in Groundwater. Chem. Regul. Rep., 9(34): 988 (1985).

4. Agriculture Canada. Pesticide priority scheme for water monitoring program. Rapport non publié, Direction des pesticides, Agriculture Canada (1986).

5. Hiebsch, S. The occurrence of thirty-five pesticides in Canadian drinking water and surface water. Rapport non publié préparé pour la Direction de l'hygiène du milieu, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social, janvier (1988).

6. Frank, R., Clegg, S., Ripley, B. et Braun, H. Investigations of pesticide contamination in rural wells, 1979–1984, Ontario (Canada). Arch. Environ. Contam. Toxicol., 16: 19 (1987).

7. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. National pesticide residue limits in foods. Division de l'évaluation chimique, Direction des aliments, Ottawa (1986).

8. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Rapport sur les schèmes de consommation des aliments. Nutrition Canada, Bureau des sciences de la nutrition (1977).

9. U.S. Environmental Protection Agency. Pesticide tolerances for diclofop-methyl. Fed. Regist., 51(102): 1975 (1986).

10. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Études non publiées; résumé des évaluations par la Direction des aliments (1988).

11. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Communiqué de D. Clegg, Direction des aliments, à P. Toft, Direction de l'hygiène du milieu, 6 août (1986).